



COMPONENTS AND METABOLITES ORIGINATING FROM GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF NON- ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Umarov Z. A.

Central Asian Medical University, Fergana, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13643378>

ARTICLE INFO

Received: 26th August 2024

Accepted: 30th August 2024

Online: 31th August 2024

KEYWORDS

*Gut microbiota, metabolites,
liver disease, metabolism.*

ABSTRACT

The human gut microbiota is increasingly acknowledged as a crucial factor influencing non-alcoholic fatty liver disease. Beyond shifts in gut microbiota composition, the components and metabolites produced by intestinal bacteria have become important regulators of the pathological processes involved in non-alcoholic fatty liver disease. Strong evidence shows that the gut microbiota produces various bioactive substances that interact with liver cells via the portal vein. These substances include bacterial-derived components such as lipopolysaccharides, peptidoglycan, DNA, and extracellular vesicles, as well as metabolites like short-chain fatty acids, indole and its derivatives, trimethylamine, secondary bile acids, carotenoids, and phenolic compounds. The liver's response to these bioactive compounds is linked to the regulation of glycolipid metabolism, immune signaling pathways, and redox balance. Understanding the interactions between the unique products of the gut microbiome and the liver may offer new therapeutic targets for treating non-alcoholic fatty liver disease.

КОМПОНЕНТЫ И МЕТАБОЛИТЫ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ИЗ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, В ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Умаров З. А.

Central Asian Medical University, Фергана, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13643378>

ARTICLE INFO

Received: 26th August 2024

Accepted: 30th August 2024

Online: 31th August 2024

KEYWORDS

ABSTRACT

Человеческая кишечная микробиота все чаще признается важным фактором, влияющим на неалкогольную жировую болезнь печени. Помимо



Кишечная микробиота, метаболиты, заболелание печени, метаболизм.

изменений в составе кишечной микробиоты, компоненты и метаболиты, производимые кишечными бактериями, становятся важными регуляторами патологических процессов, связанных с неалкогольной жировой болезнью печени. Надежные данные показывают, что кишечная микробиота вырабатывает различные биоактивные вещества, которые взаимодействуют с клетками печени через воротную вену. К таким веществам относятся компоненты бактериального происхождения, такие как липополисахариды, пептидогликан, ДНК и внеклеточные везикулы, а также метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты, индол и его производные, триметиламин, вторичные желчные кислоты, каротиноиды и фенольные соединения. Реакция печени на эти биоактивные соединения связана с регуляцией гликолипидного метаболизма, иммунных сигнальных путей и окислительно-восстановительного гомеостаза. Понимание взаимодействий между уникальными продуктами кишечного микробиома и печенью может предложить новые терапевтические мишени для лечения неалкогольной жировой болезни печени.

ALKOGOLSIZ JIGAR YOG`LI KASALLIGI RIVOJLANISHIDA ICHAK MIKROBIOTI KOMPONENTLARI VA METABOLITLARINING ROLI

Umarov Z. A.

Central Asian Medical University, Farg`ona, O`zbekiston

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13643378>

ARTICLE INFO

Received: 26th August 2024

Accepted: 30th August 2024

Online: 31th August 2024

KEYWORDS

Ichak mikrobiotasi, metabolitlar, jigar kasalligi, metabolizm.

ABSTRACT

So`nggi yillardagi tadqiqotlar natijasida odam ichak mikrobioti tobora ko`proq alkogolsiz jigar yog`li kasalligi rivojlanishiga ta`sir qiluvchi muhim omil sifatida tan olinmoqda. Ichak mikrobioti tarkibidagi o`zgarishlardan tashqari, undan kelib chiqqan komponentlar va metabolitlar alkogolsiz jigar yog`li kasalligi patologik jarayonlarini modulyatsiya qiluvchi muhim omillar sifatida paydo bo`ldi. Dalillar shuni ko`rsatadiki, ichak mikrobioti jigar hujayralari bilan portal vena orqali o`zaro ta`sir qiluvchi ko`plab biologik faol moddalarni ishlab chiqaradi. Ushbu moddalarga bakterial komponentlar, masalan, lipopolisaxaridlar, peptidoglikan, DNK va ekstrasselulyar vezikulalar, shuningdek, turli metabolitlar, jumladan, qisqa zanjirli yog` kislotalari, indol va uning hosilalari, trimetilamin, ikkilamchi



o't kislotalari, karotinoïdlar va fenol birikmalari kiradi. Jigar tomonidan ushbu biologik faol moddalarga berilgan javobning mexanizmlari glikolipid metabolizmini, immun signal javobini va gomeostazini tartibga solishni o`z ichiga oladi. Ichak mikrobiomi tomonidan ishlab chiqarilgan omillar va jigar o`rtasidagi o`zaro ta`sirni o`rganish alkogolsiz jigar yog`li kasalligini davolash uchun yangi terapevtik maqsadlarni taqdim etadi. Ushbu tahlilda ichak mikrobioti komponentlari va metabolitlari alkogolsiz jigar yog`li kasalligi rivojlanishi va taraqqiyotini qanday modulyatsiya qilishi mexanizmlarini o`rganish borasidagi so`nggi yutuqlar yoritiladi.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), представляющая собой спектр заболеваний печени, включает простое ожирение печени (НАЖП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз. НАЖБП стала ведущим заболеванием печени, с распространенностью 22–29% среди взрослых по всему миру [1]. НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом, который характеризуется центральным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертензией, гиперлипидемией и дислипидемией. В настоящее время сложная патогенез НАЖБП в значительной степени остается неизвестной. Гипотеза “множественного удара” была предложена для замены устаревшей гипотезы “двойного удара” в качестве основной причины возникновения и прогрессирования НАЖБП. Гипотеза “множественного удара” подчеркивает важность кишечного микробиома, инсулинорезистентности и адипокинов, выделяемых жировой тканью, что в конечном итоге приводит к липотоксичности, окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и воспалению в ткани печени [2].

Предполагается, что количество микроорганизмов в кишечнике в 10 раз превышает количество человеческих клеток (более 10^{14}). Эти микроорганизмы связаны с регуляцией метаболизма хозяина, иммунной системы и болезней. Кишечный микробиом привлек значительное внимание, поскольку играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП через ось кишечник-печень [3]. Длительное потребление нездоровой пищи (например, богатой насыщенными жирами или фруктозой) вызывает дисбиоз кишечной микробиоты, что, в свою очередь, приводит к нарушению барьерной функции и иммунного гомеостаза. Кишечная микробиота или компоненты и метаболиты, получаемые из бактерий, доставляются в печень через портальную вену. Разнообразные иммунные клетки (например, клетки Купфера и звездчатые клетки печени), находящиеся в печени, справляются с провоспалительными факторами кишечного происхождения, такими как липополисахариды, пептидогликан и липотейхоевые кислоты (ЛТА). Переактивация иммунных клеток, вызванная продуктами бактерий, может привести к более серьезному повреждению печени, воспалению и фиброзу, что ускоряет развитие НАЖБП. С другой стороны, метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, метаболиты



триптофана, каротиноиды и фенольные соединения от кишечных бактерий, могут смягчить воспалительные реакции, окислительное повреждение и липогенез в тканях печени. Поэтому кишечные микробы считаются ключевым элементом, регулирующим патологический процесс НАЖБП. Исследование сигнальных путей факторов, производных от кишечных бактерий, на ткань печени предоставит новые терапевтические цели и стратегии для НАЖБП. В данной статье будут обобщены функциональные механизмы, с помощью которых компоненты и метаболиты кишечных микробов изменяют прогрессирование НАЖБП.

Липополисахариды (ЛПС, также известные как эндотоксины), являющиеся основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, хорошо известны своей способностью активировать врожденную иммунную систему хозяина. Хроническое низкоуровневое воспаление, вызванное ЛПС, известно как ключевой фактор прогрессирования НАЖБП. В предыдущем исследовании было показано, что лечение антибиотиками (например, полимиксином В), нацеленными на грамотрицательные бактерии, эффективно снижает продукцию фактора некроза опухоли и уровень ЛПС в плазме, что приводит к обратному развитию ожирения печени. Повышение уровня ЛПС в сыворотке крови было зафиксировано как у пациентов с НАЖБП, так и у животных [4]. Рецептор типа Toll 4 (TLR4), являющийся рецептором распознавания образов для ЛПС и множества свободных жирных кислот, широко экспрессируется в клетках печени, включая гепатоциты, клетки Купфера и звездчатые клетки. Активация TLR4, вызванная ЛПС, приводит к секреции провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-1 β и TNF- α) и хемокинов клетками Купфера, что вызывает повреждение печени и НАСГ [5]. Напротив, мыши с мутацией TLR4 демонстрируют устойчивость к ЛПС и стеатозу печени, вызванному диетой с высоким содержанием жиров. Помимо TLR4, связывающий белок липополисахаридов (LBP) и кластер дифференцировки 14 (CD14) также участвуют в распознавании ЛПС. LBP — это полипептид массой 50 кДа, который в основном синтезируется печенью и присутствует в крови в форме гликозилированного белка. Клинические исследования показали увеличение LBP, переносчика ЛПС, у пациентов с НАЖП или НАСГ [6]. Кроме того, LBP связан с инсулинорезистентностью и дислипидемией. Поскольку свободные жирные кислоты связаны с хроническим низкоуровневым воспалением и стеатогепатитом, потеря LBP может ослабить прогрессирование НАЖБП. В моделях НАЖБП, вызванной диетой с высоким содержанием жиров, наблюдалось, что мыши с нокаутом гена LBP демонстрируют улучшенный липидный метаболизм и смягчение нескольких патологических признаков НАЖБП. Это наблюдение предполагает, что LBP является необходимым фактором для развития НАЖБП. В то же время было отмечено, что высокий уровень LBP может ограничивать воспалительные реакции, вызванные ЛПС, вероятно, через доставку ЛПС к липопротеинам или продвижение тихого захвата ЛПС [7]. CD14 — это мембранный гликопротеин миелоидного происхождения, функционирующий как рецептор распознавания образов для комплексов ЛПС и LBP. CD14 существует в двух формах: мембранный CD14 (mCD14) и растворимый CD14 (sCD14, также известный как пресепсин). ЛПС вызывает расщепление mCD14, что приводит к последующему высвобождению пресепсина в кровоток. Удаление CD14



снижает содержание липидов и макрофагов в тканях печени и ослабляет стеатоз печени у мышей с ожирением, вызванным диетой [8]. Клинические испытания показали, что уровни пресепсина в сыворотке могут рассматриваться как биомаркер для прогнозирования тяжести НАСГ. Механизм, с помощью которого ЛПС, производимые кишечной микробиотой, способствуют возникновению и развитию НАЖБП, связан с дисфункцией кишечного барьера. Несколько исследований показали, что повышение уровня циркулирующих ЛПС нарушает функцию кишечного барьера и вызывает последующее увеличение проницаемости кишечника. Это происходит через зависимость от TLR-4 регуляцию CD14 и MLCK (киназа легкой цепи миозина), а также активацию IRAK-4 (связанная с рецептором IL-1 киназа 4). Более важно, что ЛПС, проникающие в печень через портальную вену, активируют клетки Купфера и звездчатые клетки через TLR4, что соответственно способствует воспалению печени и фиброзу. Кроме того, активация инфламмосомы NLRP3, вызванная ЛПС, недавно была связана с прогрессированием НАСГ [9].

Пептидогликан (ПГ) представляет собой жесткую оболочку, окружающую цитоплазматическую мембрану большинства бактериальных видов. Это уникальный и необходимый компонент, который придает жесткость и структуру клеточной стенке бактерий. В то время как у грамотрицательных бактерий ПГ представлен в виде тонкого слоя, окруженного внешней мембраной, у грамположительных бактерий он образует толстый открытый слой вместе с ЛТА [10]. Известно, что ПГ бактерий вызывает воспалительную реакцию. У мышей на диете с высоким содержанием жиров наблюдается увеличение количества Firmicutes (основные грамположительные бактерии). Это изменение связано с увеличением лигандов Toll-подобного рецептора 2 (TLR2), включая ПГ, липопроотеины и ЛТА. Роль TLR2 в патофизиологии NASH остается противоречивой и зависит от модели заболевания. В моделях ожирения у мышей с дефицитом TLR2 наблюдается устойчивость к инсулинорезистентности, жировому гепатозу и воспалению тканей [11]. Напротив, при кормлении мышей диетой с дефицитом метионина и холина (MCDD) нокаут TLR2 усугубляет развитие неалкогольного стеатогепатита. Подструктуры ПГ, такие как мезо-диаминопимелиновая кислота (meso-DAP) и мурамилдипептид (MDP), могут стимулировать выработку провоспалительных цитокинов через активацию NOD1 и NOD2 (белки, содержащие домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды) [12]. Вкратце, воспаление, вызванное ПГ в ткани печени, связано с путями сигнализации TLR2, NOD1 и NOD2. Следует отметить, что TLR2 также является ключевым лигандом для других бактериальных компонентов, таких как ЛТА и липопроотеины. У грызунов компонент грамположительных бактерий ЛТА вызывает гиперлипидемию, которая возникает в результате усиленного липолиза избытка триглицеридов в печени [13].

Бактериальная ДНК играет важную роль в прогрессировании НАСГ путем прямой активации иммунных клеток, таких как макрофаги, NK-клетки, В-клетки и дендритные клетки. Она проникает в эндолизосомальные эндосомы посредством эндоцитоза, где активирует Toll-подобный рецептор 9 (TLR9), вызывая воспалительный ответ в иммунных клетках [14]. Сигнализация TLR9 активирует NF-κB и MAPK, что ведет к секреции IL-12 и TNF-α. TLR9 также может активировать IκB киназу α (IKKα), которая



взаимодействует с белком LC3 и приводит к фосфорилированию IFN-регулирующего фактора 7 (IRF7), что приводит к высвобождению интерферона I типа (IFN) [15]. TLR9 реагирует на специфические для видов бактериальные ДНК мотивы CpG. Недавние исследования показали, что уровень TLR9 повышен у людей и мышей с НАСГ. Этот рецептор необходим для хемотаксиса M1-макрофагов и нейтрофилов. Удаление TLR9 снижает воспаление печени у экспериментальных мышей с НАСГ. Кроме того, антагонист TLR9 защищает мышей на диете с высоким содержанием жиров от НАСГ. В модели NASH, вызванной диетой с дефицитом холина и аминокислот (CDAА), было обнаружено, что выработка IL-1 β в клетках Купфера, вызванная каскадом TLR9-M μ D88, ускоряет развитие НАСГ [16].

Внеклеточные везикулы (ВВ) микробиоты содержат различные бактериальные молекулы, включая нуклеиновые кислоты, белки, фосфолипиды, гликолипиды и полисахариды. ВВ играют важную биологическую роль не только в выживании бактерий, передавая факторы вирулентности и обеспечивая получение питательных веществ, но и во взаимодействии между хозяином и бактериальными компонентами или метаболитами, регулирующими различные сигнальные пути в клетках хозяина [17]. ВВ, попадающие в системное кровообращение, как наноразмерные частицы мембран, могут запускать метаболические каскады и иммунные реакции в различных органах.

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, пропионат и бутират, являются летучими жирными кислотами, которые в основном образуются при ферментации растворимых пищевых волокон и неперевариваемых углеводов микробами кишечника в толстом кишечнике [18]. Бактерии семейства Bacteroidetes в основном производят уксусную и пропионовую кислоты, в то время как Firmicutes преимущественно вырабатывают бутират. Кишечная микрофлора участвует в модуляции неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) через свои метаболиты – КЦЖК. Эти кислоты регулируют метаболизм и иммунные функции печени через ингибирование гистондеацетилазы или активацию G-белок-связанных рецепторов, таких как GPR41, GPR43, GPR109a и OLF78. Рецептор GPR41 экспрессируется в жировой, кишечной, селезеночной тканях, поджелудочной железе, периферической крови и нервных тканях, тогда как GPR43 присутствует в иммунных, печеночных, кишечных и жировых тканях. Все три КЦЖК, особенно ацетат, распознаются рецептором GPR43. У мышей, потребляющих диету с высоким содержанием жиров, наблюдается увеличение уровня мРНК GPR43 в печени, что указывает на уникальную роль этого рецептора в болезнях печени, связанных с ожирением [19]. Пропионат является селективным агонистом для GPR41, в то время как бутират активирует GPR41 и GPR109a. Кроме того, ацетат и пропионат служат лигандами для рецептора OLF78, который обильно экспрессируется в толстом кишечнике и почках. В зависимости от типа КЦЖК, GPR41 и GPR43 участвуют в регулировании энергетического гомеостаза. Недостаток GPR41 увеличивает жировую массу тела у мышей, что указывает на то, что КЦЖК способствуют расходу энергии и предотвращают ожирение через активацию GPR41. Дефицит GPR43 делает мышей устойчивыми к увеличению массы печени и содержанию триглицеридов, вызванных диетой с высоким содержанием жиров, отчасти за счёт повышения энергозатрат [20].



Индол и его производные. Триптофан может превращаться в различные молекулы, включая индол и его производные, благодаря как грамположительным, так и грамотрицательным бактериям кишечника. Индол, который образуется путем катализа триптофана бактериальной триптофаназой, привлёк значительное внимание из-за своих полезных эффектов на функции кишечника. Многие бактериальные виды, включая роды *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* и *Escherichia*, способны разлагать триптофан до индола с помощью триптофаназы. Индол усиливает плотность контактов эпителиальных клеток и снижает воспалительные реакции и повреждения в кишечнике [21]. Он также модулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в L-клетках толстой кишки, увеличивая приток кальция и снижая скорость распада GLP-1. Недавно Beaumont et al. [22] показали, что мыши, получающие индол, обладают устойчивостью к воспалению печени и метаболическим изменениям холестерина, вызванным липополисахаридом (LPS). Это указывает на то, что индол может улучшать воспалительные нарушения в печени. Другие производные индола, которые привлекли внимание, включают индол-3-альдегид (IAld), индол-3-уксусную кислоту (IAA) и индол-3-пропионовую кислоту. Эти молекулы выполняют важные биологические функции через воздействие на ядерные рецепторы в клетках хозяина. IAld главным образом синтезируется из индолпирувата при катализе ароматической аминокислотной аминотрансферазой. Будучи лигандом арилуглеводородного рецептора, IAld стимулирует производство IL-22, тем самым обеспечивая защиту от кандидоза и повреждений слизистых оболочек [23].

Желчные кислоты, синтезируемые из холестерина в печени и хранящиеся в желчном пузыре, регулируют множество физиологических и патологических процессов. Они не только способствуют усвоению липидов в кишечнике, но и модулируют обмен глюкозы и липидов [24]. Терапевтическое значение желчных кислот известно при различных заболеваниях, включая неврологические расстройства, жировую болезнь печени, воспаление печени, желчные камни, первичный билиарный цирроз, панкреатит и воспалительные заболевания кишечника. Микробиота кишечника преобразует первичные желчные кислоты, такие как холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота, в дистальном отделе тонкой кишки и толстой кишке в вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолевая, литохолевая и урсодезоксихолевая кислота [25]. Вторичные желчные кислоты, по сравнению с первичными, более способствуют отбору кишечных бактерий. Помимо прямых антимикробных свойств, желчные кислоты косвенно участвуют в антимикробной защите, опосредованной рецептором фарнезоида X (FXR). FXR является членом семейства ядерных гормональных рецепторов, широко представлен в подвздошной кишке и печени и регулирует экспрессию генов в различных метаболических путях. Модуляция сигнальных путей FXR рассматривается как потенциальная стратегия профилактики и лечения жировой болезни печени и связанных с ней метаболических нарушений. Сообщается, что FXR снижает синтез жирных кислот и триглицеридов в печени за счет понижения экспрессии LXR и SREBP-1C [26]. У мышей с дефицитом FXR наблюдается снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. В то же время активация FXR холевой кислотой снижает уровень глюкозы, подавляя экспрессию нескольких генов, связанных с



глюконеогенезом в печени. Снижение экспрессии фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, вызванное малым партнером гетеродимеров, подчеркивает важную роль FXR в регуляции метаболизма глюкозы. Помимо FXR, рецептор TGR5 также является классическим рецептором желчных кислот. В тканях печени TGR5 экспрессируется в клетках Купфера и эндотелиальных клетках и регулирует воспаление печени, обмен глюкозы и улучшает чувствительность к инсулину. TGR5 смягчает воспалительную реакцию, ингибируя сигнальный путь NF-κB и генерацию цитокинов в макрофагах [27]. TGR5 также играет важную роль в регуляции выделения кишечного GLP-1 из L-клеток, что способствует поддержанию гомеостаза глюкозы. Интересно, что добавление желчных кислот мышам увеличивает расход энергии в бурой жировой ткани через TGR5-зависимый механизм. Эти данные свидетельствуют о функциональной активности TGR5 в регулировании воспаления, метаболизма глюкозы и энергетического баланса.

Триметиламин (ТМА), продуцируемый кишечной микрофлорой в результате катаболизма диетического холина, фосфатидилхолина, бетаина и карнитина, попадает в печень через воротную вену. Триметиламин-N-оксид (ТМАО), окислительный продукт ТМА, катализируемый флавиносодержащими монооксигеназами (FMO) в печени, рассматривается как новый биомаркер раннего метаболического синдрома [28]. ТМАО влияет на развитие НАЖБП через различные пути. Во-первых, повышение уровня ТМАО в крови предсказывает увеличение продукции ТМА, что косвенно отражает изменения в метаболизме холина и фосфатидилхолина. Дефицит холина может нарушить синтез и секрецию липопротеинов очень низкой плотности, что приводит к накоплению триглицеридов в печени и жировой дегенерации. Во-вторых, экспрессия гена CYP7A1, который кодирует мембранный белок эндоплазматического ретикула, катализирующий превращение холестерина в желчные кислоты, положительно связана с уровнем ТМАО в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП [29]. Однако мыши, получавшие ТМАО в нормальных физиологических условиях, демонстрируют снижение уровня желчных кислот, что связано с уменьшением экспрессии ферментов и транспортеров, синтезирующих желчные кислоты в печени [30]. Таким образом, ТМАО может модулировать НАЖБП путем регулирования метаболизма и транспорта желчных кислот. Наконец, путь ТМА/FMO3/ТМАО, опосредованный микробиотой кишечника, регулирует инсулинорезистентность, гликолипидный обмен, холестериновый гомеостаз и воспаление печени, что влияет на накопление триглицеридов и стеатоз печени.

Каротиноиды и фенольные соединения. Значимость диетических фитонутриентов, включая каротиноиды и полифенолы, в улучшении состояния при НАЖБП подтверждается многочисленными исследованиями на людях и животных. Каротиноиды и полифенолы являются вторичными метаболитами растений, обладающими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Каротиноиды представляют собой семейство жирорастворимых тетрапиреноидов, которые присутствуют в виде пигментов в овощах и фруктах, а полифенолы — это молекулы, содержащие более одной гидроксильной группы, связанной с бензольными кольцами [31]. Источники каротиноидов и полифенолов в основном растительные,



однако важную роль играют и кишечные микроорганизмы. Биодоступность диетических каротиноидов и полифенолов, которая может улучшаться за счет микробиоты кишечника, определяет степень их пользы для здоровья человека. Возрастает признание роли микрофлоры кишечника в синтезе каротиноидов и фенолов посредством расщепления содержимого кишечника до простых молекул микробными ферментами.

Выводы.

Кишечная микробиота тесно связана с НАЖБП и действует через доставку своих компонентов или метаболитов. Воспаление, вызванное бактериальным эндотоксином, пептидогликаном, ДНК и внеклеточными везикулами, может ускорить развитие НАЖБП и возникновение НАЖГ (неалкогольного стеатогепатита). У пациентов, страдающих НАЖБП, наблюдаются дисбиоз кишечника и нарушение функции кишечного барьера, что, в свою очередь, усиливает поступление бактериальных компонентов в ткани печени и, следовательно, иммунный ответ. Ключевые метаболиты, производимые кишечной микробиотой, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, индол и его производные, триметиламин, каротиноиды и фенольные соединения, выступают в качестве регуляторов метаболизма хозяина, систем иммунных клеток и окислительно-восстановительного гомеостаза, тем самым кардинально изменяя течение НАЖБП. Несмотря на значительный прогресс в исследовании взаимодействия между микробами кишечника и заболеваниями печени, основные механизмы до сих пор не полностью изучены. Целевое применение факторов, производимых микробами, требует всестороннего описания их клеточных рецепторов и потенциальных сигнальных путей у хозяина, что требует более обширных клинических и экспериментальных исследований. Изучение механизмов, посредством которых компоненты и метаболиты, производимые кишечной микробиотой, регулируют клетки хозяина, способствует управлению восприимчивостью к заболеваниям печени. Нацеливание на факторы, производимые кишечной микробиотой, и соответствующие сигнальные пути клеток хозяина предоставят новые стратегии для вмешательства в течение НАЖБП.

References:

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
2. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism*. 2016;65:1038–1048.
3. Zhu L., Baker R.D., Baker S.S. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr. Res*. 2015;77:245–251.
4. Harte A.L., da Silva N.F., Creely S.J., McGee K.C., Billyard T., Youssef-Elabd E.M., Tripathi G., Ashour E., Abdalla M.S., Sharada H.M., et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Inflamm*. 2010;7:15.



5. Fukunishi S., Sujishi T., Takeshita A., Ohama H., Tsuchimoto Y., Asai A., Tsuda Y., Higuchi K. Lipopolysaccharides accelerate hepatic steatosis in the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2014;54:39–44.
6. Pang J., Xu W., Zhang X., Wong G.L., Chan A.W., Chan H.Y., Tse C.H., Shu S.S., Choi P.C., Chan H.L., et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;46:175–182.
7. Levels J.H., Marquart J.A., Abraham P.R., van den Ende A.E., Molhuizen H.O., van Deventer S.J., Meijers J.C. Lipopolysaccharide is transferred from high-density to low-density lipoproteins by lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein. *Infect. Immun.* 2005;73:2321–2326.
8. Roncon-Albuquerque R., Jr., Moreira-Rodrigues M., Faria B., Ferreira A.P., Cerqueira C., Lourenco A.P., Pestana M., von Hafe P., Leite-Moreira A.F. Attenuation of the cardiovascular and metabolic complications of obesity in CD14 knockout mice. *Life Sci.* 2008;83:502–510.
9. Wan X., Xu C., Yu C., Li Y. Role of NLRP3 Inflammasome in the Progression of NAFLD to NASH. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;2016:6489012.
10. McDonald C., Inohara N., Nunez G. Peptidoglycan signaling in innate immunity and inflammatory disease. *J. Biol. Chem.* 2005;280:20177–20180.
11. Ehses J.A., Meier D.T., Wueest S., Rytka J., Boller S., Wielinga P.Y., Schraenen A., Lemaire K., Debray S., Van Lommel L., et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia.* 2010;53:1795–1806.
12. Kawasaki A., Karasudani Y., Otsuka Y., Hasegawa M., Inohara N., Fujimoto Y., Fukase K. Synthesis of diaminopimelic acid containing peptidoglycan fragments and tracheal cytotoxin (TCT) and investigation of their biological functions. *Chemistry.* 2008;14:10318–10330.
13. Nonogaki K., Moser A.H., Pan X.M., Staprans I., Grunfeld C., Feingold K.R. Lipoteichoic acid stimulates lipolysis and hepatic triglyceride secretion in rats in vivo. *J. Lipid Res.* 1995;36:1987–1995.
14. Osawa Y., Iho S., Takauji R., Takatsuka H., Yamamoto S., Takahashi T., Horiguchi S., Urasaki Y., Matsuki T., Fujieda S. Collaborative action of NF-kappaB and p38 MAPK is involved in CpG DNA-induced IFN-alpha and chemokine production in human plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.* 2006;177:4841–4852.
15. Minton K. LC3 anchors TLR9 signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18:418–419.
16. Miura K., Kodama Y., Inokuchi S., Schnabl B., Aoyama T., Ohnishi H., Olefsky J.M., Brenner D.A., Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology.* 2010;139:323–334.e7.
17. Anand D., Chaudhuri A. Bacterial outer membrane vesicles: New insights and applications. *Mol. Membr. Biol.* 2016;33:125–137.
18. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54:2325–2340.
19. Cornall L.M., Mathai M.L., Hryciw D.H., McAinch A.J. Diet-induced obesity up-regulates the abundance of GPR43 and GPR120 in a tissue specific manner. *Cell Physiol. Biochem.* 2011;28:949–958.



20. Bjursell M., Admyre T., Goransson M., Marley A.E., Smith D.M., Oscarsson J., Bohlooly Y.M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011;300:E211–E220.
21. Bansal T., Alaniz R.C., Wood T.K., Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107:228–233.
22. Beaumont M., Neyrinck A.M., Olivares M., Rodriguez J., de Rocca Serra A., Roumain M., Bindels L.B., Cani P.D., Evenepoel P., Muccioli G.G., et al. The gut microbiota metabolite indole alleviates liver inflammation in mice. *FASEB J.* 2018
23. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C., De Luca A., Giovannini G., Pieraccini G., Zecchi R., D'Angelo C., Massi-Benedetti C., Fallarino F., et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013;39:372–385.
24. Taoka H., Yokoyama Y., Morimoto K., Kitamura N., Tanigaki T., Takashina Y., Tsubota K., Watanabe M. Role of bile acids in the regulation of the metabolic pathways. *World J. Diabetes.* 2016;7:260–270.
25. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., Backhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41–50.
26. Yang Z.X., Shen W., Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;4:741–748.
27. Lou G., Ma X., Fu X., Meng Z., Zhang W., Wang Y.D., Van Ness C., Yu D., Xu R., Huang W. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells. *PLoS ONE.* 2014;9:e93567.
28. Barrea L., Annunziata G., Muscogiuri G., Di Somma C., Laudisio D., Maisto M., de Alteriis G., Tenore G.C., Colao A., Savastano S. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2018;10:1971.
29. Zhu H.-l., Tan X.-Y., Liu Y., Chen X.-L. Increased circulating trimethylamine N-oxide, a gut-flora-dependent metabolite of choline and betaine in nonalcoholic fatty liver disease is associated with high serum bile acids. *FASEB J.* 2016;30:272-2.
30. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Li L., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013;19:576–585.
31. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2009;2:270–278.